

氏 名	寺 田 芳 樹		
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)		
学 位 番 号	第 4386 号		
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学 位 論 文 名	Thrombopoietin Stimulates Ex Vivo Expansion of Mature Neutrophils in the Early Stages of Differentiation (造血幹細胞から好中球 <i>ex vivo</i> 増幅の早期分化段階におけるトロンボポエチンの作用)		
論文審査委員	主 査 教 授 日 野 雅 之	副主査 教 授 北 川 誠 一	
	副主査 教 授 中 嶋 弘 一		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】Thrombopoietin (TP0) は血小板産生を亢進する造血因子として単離されたが、その受容体は種々の細胞に発現しており、造血前駆細胞の *ex vivo* 増幅を刺激する可能性も報告されている。本研究は、好中球の *ex vivo* 増幅における TP0 の有用性を確認し、作用機序を検討した。

【方法】純化した CD34⁺ 細胞を stem cell factor (SCF), interleukin 3 (IL-3), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 存在下で 1 週間培養した後、非付着細胞を G-CSF でさらに 9 日間培養して、特異的に好中球を増幅した。次に TP0 をその培養系の前半と後半に加えた。増幅した好中球の数を検討し、好中球機能として遊走能検査、活性酸素産生能による殺菌能検査を施行し、TP0 が CD34⁺ 細胞から好中球への分化・増幅においてどの段階に作用しているのか検討した。また、健康人の成熟好中球に対しての TP0 の活性酸素産生能を検討した。

【結果】培養 16 日目にそれぞれの培養系で 400 ~ 600 倍の細胞数の増幅を得、その 95% 以上が形態的に好中球で、それぞれ正常好中球と同等の遊走能、活性酸素産生能を有していた。培養の前半に TP0 を加える事によって培養の前半に TP0 を加えない群に比べ約 1.3 倍の好中球数を得る事ができた。培養の後半に TP0 を加えた場合は好中球数には影響を与えなかった。また、健康人の成熟好中球に対して TP0 の活性酸素産生に対する作用は認められなかった。

【結論】TP0 はヒト CD34⁺ 細胞から好中球への *ex vivo* 増幅の系においてより早期分化段階において作用し、より効率よく好中球を増幅させると示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Thrombopoietin (TP0) は血小板産生を促進する造血因子として単離された。その受容体は種々の細胞に発現しており、造血前駆細胞の *ex vivo* 増幅を刺激する可能性も報告されている。本研究では、好中球の *ex vivo* 増幅における TP0 の有用性とその作用機序を検討した。

純化したヒト CD34⁺ 細胞を stem cell factor (SCF), interleukin-3 (IL-3) および granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) 存在下で 1 週間培養した。非付着細胞を G-CSF 存在下でさらに 9 日間培養して、特異的に好中球数を増幅した。この培養系の前半と後半に TP0 を加えることにより、TP0 が CD34⁺ 細胞から好中球への分化・増幅においてどの段階に作用しているのか検討した。好中球機能として遊走能および活性酸素産生能を検索した。また、健康人成熟好中球の活性酸素産生能に対する TP0 の作用についても検討した。

それぞれの培養系で培養 16 日目に 400 ~ 600 倍の細胞数の増幅が得られ、その 95% 以上が形態学的に好中球で

あった。これらの好中球は正常好中球と同等の遊走能、活性酸素産生能を示した。培養の前半に TP0 を加える事によってその他の群に比べ約 1.3 倍の好中球数を増幅する事ができた。培養の後半に TP0 を加えても好中球数に変化はみられなかった。また、健康人成熟好中球の活性酸素産生能に対する TP0 の作用は認められなかった。

以上の結果から、TP0 はヒト CD34⁺ 細胞から好中球への *ex vivo* 増幅の系において、早期の分化段階に作用して、効率よく好中球数を増幅させると考えられた。本研究は好中球の分化における TP0 の作用に関して新しい知見を与えたものといえる。したがって著者は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判断された。